

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

ANALJEZİKLERİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECTS OF ANALGESICS ON WOUND HEALING

Dr. Kayhan GÜNAY*, **Dr. Hamdi KOÇER***, **Dr. Mehmet Emin GÜÇLÜ***
Dr. Esmâ SÜRME**, **Dr. Rıdvan SEVEN***

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.B.D

**İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM). İSTANBUL

ÖZET : Bazı ilaçların yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri vardır. Analjezikler günlük cerrahi uygulamada en çok kullanılan ilaç gruplarından biridir. Bu deneysel çalışma, intraperitoneal olarak uygulanan üç grup analjeziğin cerrahi yaraların iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu nedenle metimazol (novalgin), metimazol + baralgin keton + baralgin amid (baralgin) ve noramidazofen + endometilen bromometilat (doladomon) laparotomi yapılan 48 Wistar Albino tipi rata uygulanmıştır. Analjezik verilen gruplardan hiçbirinde gerek kopma basıncı ($p>0.05$), gerekse kollajen sentezinde ($p>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır.

SUMMARY: It has been postulated that certain drugs have some adverse effects on wound healing. Analgesics are one of the most frequently used drug group in surgical practice. The aim of the present study is to evaluate the effects of analgesics on healing process. We used three different analgesic drugs on 48 Wistar Albino rats. A celiotomy was done and the analgesics were administered to the animals intraperitoneally for seven days postoperatively. There was no significant decrease either in the breaking strength ($p>0.05$) or in the amount of the reparative collagen ($p>0.05$) of the healing wounds, compared to the control group.

MATERYAL VE METOD

Bazı ilaçların yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (1, 3, 6, 9). Son yıllarda özellikle antibiyotiklerin yara iyileşmesini geciktirdiğini iddia eden çalışmalar ilgi çekicidir (7, 10, 11). Bu nedenle antibiyotiklerin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyen bir çalışmamız sırasında (henüz yayınlanmadı) cerrahi kliniklerinin kaçınılmaz olarak en çok kullanılan ilacı, analjeziklerin de bu etkisini araştırmayı değer bulduk. İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde (DETAM) yürütülen çalışmada, sıklıkla uygulanan analjeziklerin başında gelen metimazol (novalgin), metimazol + baralgin keton + baralgin amid (baralgin) ve noramidazofen + endometilen bromometilat (doladomon) kullanıldı. Amacımız bu tür ilaçlarında yara iyileşmesi üzerine olası etkilerini incelemek ve birbirleri ile karşılaştırmaktır.

Çalışmada ağırlıkları 175-200 gr arasında değişen Wistar Albino tipi erkek sıçanlar kullanıldı. Denek hayvanları çalışmaya alınmadan önce bir hafta süre ile oda ısısındaki kafeslerinde gözetim altında tutuldu ve standart sıçan yemi ve su ile beslendi. Eter anestezisi altında 5 cm uzunluğunda median batın insizyonu uygulanan hayvanlarda fasial insizyon 4-0, cilt insizyonu ise 3-0 prolene ile kontinyu olarak kapatıldı.

Sıçanlar herbiri 12 hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı. I. gruba (kontrol) serum fizyolojik 1 cc/sıçan; II. gruba metimazol (novalgin) 30 mg/kg, III. gruba metimazol + baralgin keton + baralgin amid (baralgin) 25 mg/kg ve IV. gruba noramidazofen + endometilen bromometilat (doladomon) 15 mg/kg intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. İlaçların uygulanmasına batın insizyonun yapılmasından bir gün önce başlanarak yedi gün süreyle de-

vam edildi. Hayvanlar postoperatif yedinci günde sakrifiye edilerek karın derisi eksize edildikten sonra batın duvarları insizyon yarasını içerecek şekilde çıkarıldı. Batın duvarlarından insizyona dik kesiler yapılarak 1 er cm genişliğinde doku şeritleri hazırlandı.

Analjeziklerin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacı ile hidroksiprolin sentezi ve kopma basıncı ölçüleri ile insizyon yerlerinde oluşan spontan defektler kriter olarak alındı.

Hidroksiprolin sentezi ölçümleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Yukarıda açıklandığı şekilde hazırlanan doku şeritleri tamamen kuruyana dek liyofilize edildi. Her liyofilize doku örneğinden 10 mg'lık bir parça tartılarak 5 ml % 0.9 NaCl içinde homojenize edildi. Bu homojenatların 1'er ml'si 120° C de 16 saat süreyle 1 ml 12 N HCl ile hidrolize edildi. Hidrolizatlardan 1'er ml alınarak gerekli pH ayarlamaları yapıldı (2). Daha sonra 2 mg/ml doku homojenatlarında Lowry ve arkadaşlarının uyguladığı metodla (8) proteini düzeyleri ölçüldü. OH-prolin/protein değerleri kollajen içeriğinin indeksi olarak kullanıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi nonparametrik Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı.

Kopma basıncının ölçümü Crawford tarafından tanımlanan bir basınç ölçer yardımı ile gerçekleştirilmiştir (5). Yukarıda açıklandığı şekilde hazırlanan 1 cm genişliğindeki doku şeritlerinin herbirine 350 gram ile başlanılarak ağırlık uygulandı. Bu uygulama insizyon yerinde ani bir kopma görülene kadar gr./5 sn. ağırlık artırılarak sürdürüldü. Ortalama kopma basınçları nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı.

Hayvanlar sakrifiye edildiğinde insizyon yerlerinde saptanan spontan doku defektleri de kaydedildi.

SONUÇLAR

Analjezik kullanılan denek hayvanlarında karın duvarı kopma basınçları (KDKB) Tablo I de görülmektedir. Buna göre aşağıdaki ortalama (\pm SEM) KDKB ları bulunmuştur. Grup I (Kontrol) : 431 \pm 7.7 gr, Grup II (Novaljin) : 415.4 \pm 9.4 gr, Grup III (Baraljin) : 411.3 \pm 8.4 gr, Grup IV (Doladomon) : 413.1 \pm 5.4 gr. Analjezik kullanılan her üç rat grubunda da KDKB'larının kontrol grubuna göre düşük olduğu ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya çıkmıştır ($p>0.05$).

Denek hayvanlarının insizyon yarasındaki hidroksiprolin miktarlarında Tablo II de verilmiştir. Ortalama (\pm SEM) hidroksiprolin miktarları şöyledir. Grup I: 0.077 \pm 0.010 μ gr/gr doku, Grup II: 0.071 \pm 0.007 μ gr/gr doku, Grup III: 0.069 \pm 0.009 μ gr/gr doku, Grup IV: 0.070 \pm 0.007 μ gr/gr doku. Burada da analjezik kullanılan grupların hidroksiprolin düzeyleri kontrol grubuna oranla azalmış olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$)

Ayrıca hayvanlar sakrifiye edildiklerinde sadece Baralgin kullanılan grupta bir denek hayvanında makroskopik spontan doku defekti saptanmış ve bunuda istatistiksel bir anlam ifade etmediği sonucuna varılmıştır.

| DENEK NO | KONTROL | NOVALGIN | BARALGIN | DOLADOMON |
|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 421 | 423 | 445 | 414 |
| 2 | 436 | 412 | 387 | 421 |
| 3 | 397 | 432 | 417 | 412 |
| 4 | 446 | 410 | 392 | 394 |
| 5 | 452 | 398 | 456 | 446 |
| 6 | 429 | 376 | 421 | 423 |
| 7 | 461 | 456 | 380 | 393 |
| 8 | 422 | 402 | 432 | 425 |
| 9 | 389 | 467 | 397 | 386 |
| 10 | 457 | 378 | 386 | 417 |
| ORTALAMA KOPMA BASINCI | 431 \pm 7.7 \pm S.E.M. | 415.4 \pm 9.4 \pm S.E.M. | 411.3 \pm 8.4 \pm S.E.M. | 413.1 \pm 5.4 \pm S.E.M. |
| Rn | 267 | 194 | 170 | 187 |
| H= 3.31 | | χ^2 0.05= 7.81 | | 3.31<7.81 |
| | | | | p>0.05 |

TABLO 1. Analjezik kullanılan denek hayvanlarında karın duvarı kopma basınçlarının istatistiksel değerlendirilmesi (Kopma basıncı birimi: gr/ 5 saniye).

| DENEK NO | KONTROL | NOVALGIN | BARALGIN | DOLADOMON |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 0.064 | 0.072 | 0.063 | 0.069 |
| 2 | 0.080 | 0.080 | 0.071 | 0.071 |
| 3 | 0.088 | 0.069 | 0.087 | 0.065 |
| 4 | 0.092 | 0.067 | 0.059 | 0.062 |
| 5 | 0.080 | 0.075 | 0.067 | 0.074 |
| 6 | 0.088 | 0.063 | 0.081 | 0.067 |
| 7 | 0.071 | 0.078 | 0.074 | 0.089 |
| 8 | 0.082 | 0.061 | 0.056 | 0.069 |
| 9 | 0.069 | 0.085 | 0.073 | 0.067 |
| 10 | 0.062 | 0.068 | 0.065 | 0.074 |
| ORTALAMA OH-P MIKTARI | 0.0776 \pm 0.010543 | 0.0718 \pm 0.007671 | 0.0696 \pm 0.009628 | 0.0707 \pm 0.007439 |
| Rn | 257 | 202.5 | 172.5 | 188 |
| H=2.96 | | χ^2 0.05= 7.81 | | 2.96<7.81 |
| | | | | p>0.05 |

TABLO 2. Analjezik kullanılan denek hayvanlarının insizyon yarasındaki hidroksiprolin miktarının istatistiksel değerlendirilmesi (Hidroksiprolin birimi: μ gr/gr doku).

TARTIŞMA

Analjezikler günümüzde en sık kullanılan ilaçların başında gelmektedir. Özellikle cerrahi kliniklerinde ameliyat sonrası dönemde kullanımları kaçınılmazdır. Kanımızca bu gerçek çeşitli ilaçların yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı günümüzde analjeziklerinde üzerinde önemle durulmasını gerektirmektedir.

Yapılan çalışmalarda yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilen ilaçlardan antibiotiklerin prokaryotik protein sentezine özgün terapötik etkilerinin yanısıra ökaryotik protein sentezini de bozarak kollajen sentezini inhibe ettikleri iddia edilmektedir (4,9). Bir diğer çalışmada timik hormonların fibroplaziyi inhibe eden T süpresör hücreleri indükleyerek yara iyileşmesini anlamlı derecede geciktirebileceği gösterilmiştir(1).

Şimdiye kadar analjeziklerin yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen bu tür bir çalışmanın yapılmamış olması nedeni ile bu konuda elimizde hiçbir bilgi yoktur.

Yaptığımız çalışmada analjezik kullandığımız üç ayrı denek hayvanı grubunda da kontrol grubuna göre gerek karın duvarı kopma basınçları gerekse insizyon yarasındaki hidroksiprolin düzeyleri düşük bulunmuş, ancak bu azalmaların istatistiksel bir anlamı olmadığı ($p>0.05$) nonparametrik Kruskal Wallis testi ile gösterilmiştir. Öte yandan analjezik kullandığımız gruplardan sadece birinde tek denek

hayvanında saptadığımız spontan doku defektinde istatistiksel bir anlam ifade etmemektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada kullanılan analjeziklerin büyük bir olasılıkla yukarıda açıklandığı türden protein sentezini bozucu etkilerinin olmaması nedeni ile yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemediklerisöylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Barbul, A., Sisto, D., Rettura, G., et al: Thymic inhibition of wound healing: Abrogation by adult thymectomy. *J Surg Res*, 32: 338-342, 1982
- 2- Bergman, M., Loxley, R.: Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Analytical Chemistry*, 35: 1961-63, 1961.
- 3- Borden, S.B., Sammartano, R.J., Dembe, C., Boley, J.S.: *Surgery*, 97: 331-35, 1985.
- 4- Cohen, S. R., Cornell, C. N., Collins, M. H., et al.: Healing of ischemic colonic anastomosis in the rat: Role of antibiotic preparation. *Surgery* 97: 443-46, 1985.
- 5- Crawford, D. T., Bains, J. W., Ketcham, A. S.: A standard model for tensiometric studies. *J Surg Res*, 5: 265-9, 1986.
- 6- Ehrlich, H. P., Tarver, J., Hunt, T. K.,: Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg*, 177: 222, 1973.
- 7- Hershey, D. S., Lucas, E. C., et al: Effects of antimicrobials on wound healing. *Surgical Forum*, 30-31, 1988.
- 8- Lowry, O. H., Rosebrough, H. J., Farr, A. L., Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193: 265-75, 1951.
- 9- Petroustos, G., Guimaraes, R., Pouluquen, Y.: The effect of concentrated antibiotic on the rabbit's corneal at the thelium. *Arch Ophtalmol* 101: 1775-778, 1983.
- 10- Scher, S. K., Carol, E. H., et al. "Detrimental effect of a cephalosporin on early fascial healing. *Surgical forum*, 116-17, 1988.
- 11- Zimmermann, A., Truss, F.: The effect of antibiotic drugs on wound healing. *Urol Res*, 2: 73-7, 1974.

NOT= İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezindeki (DETAM) çalışmalarımız sırasında bizlere her konuda destek olan Sayın Buo. Dr. Tuncay ALTUĞ ve çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesini yapan Sayın Rana KONYALIOĞLU'na teşekkür ederiz.